Projet de directive PRO2018-01

Consultation sur les exigences réglementaires proposées pour les produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie

(also available in English)

Le 21 septembre 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

Canada

ISSN : 1197-7418 (imprimée)
1925-1211 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-8/2018-1F (publication imprimée)
H113-8/2018-1F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

1.0 Introduction 1
1.1 Description et valeur du produit 3
2.0 Analyse des déclarations d'incident relatif à un animal 3
2.1 Résultats globaux de l'analyse des déclarations d'incident relatif à un animal 5
3.0 Stratégies des essais pour la sécurité des animaux 10
4.0 Autres renseignements disponibles 11
5.0 Conclusion 12
5.1 Exigences d'étiquetage proposées 13
5.2 Exigences proposées en matière de données 14
6.0 Prochaines étapes 15

1.0 Introduction

Les produits antipuces et antitiques appliqués sur la peau des chats et des chiens sont réglementés en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Il s'agit de pulvérisateurs, poudres, shampooings, colliers imprégnés et, surtout, de produits à traitement localisé. En 2009, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a établi pour la première fois que le nombre élevé de déclarations d'incident mettant en cause des chiens et des chats traités avec des produits à traitement localisé était préoccupant[1]. Par conséquent, l'ARLA a publié un avis qui informe les consommateurs des risques potentiels liés à ces produits et de l'importance de suivre le mode d'emploi qui figure sur leurs étiquettes. Une analyse approfondie des données sur les incidents relatifs aux produits à traitement localisé a ensuite été réalisée conjointement avec l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. De plus, l'ARLA s'est entretenue avec l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) au sujet des préoccupations soulevées et a sollicité l'opinion des vétérinaires de petits animaux au moyen d'un sondage pour recueillir davantage d'information sur les problèmes que présenteraient ces produits[2].

L'ARLA a publié les résultats de son analyse des incidents en mars 2010 sous la forme d'une mise à jour à l'avis publié précédemment[3]. Les modifications aux étiquettes des produits ont ensuite été adoptées en 2011 conformément à la Directive d'homologation DIR2010-02, *Améliorations apportées à l'étiquette des pesticides antipuces et antitiques destinés à un traitement localisé sur les animaux de compagnie*, dans le but de répondre aux préoccupations les plus importantes. Plus précisément, l'expression « Toxique pour les chats » et le pictogramme correspondant ont été ajoutés dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette des produits à traitement localisé contenant de la perméthrine, étant donné que l'application sur la peau des chats de produits destinés aux chiens contenant ce même principe actif avait entraîné plusieurs cas de mauvaise utilisation. Les effets nocifs qui s'observaient chez les chats étaient l'hyperesthésie, les tremblements corporels, les fasciculations et les convulsions. Il a donc été jugé nécessaire d'améliorer l'étiquette en ajoutant des mises en garde sur la sensibilité potentielle des petits animaux et des mesures de prévention sur l'exposition des animaux non traités[4]. L'EPA des États-Unis a relevé les mêmes préoccupations et a adopté une approche similaire.

---

1 Rapport sur les déclarations d'incidents liés aux pesticides en 2008-2009. En ligne à : http://health.canada.ca/en/health-canada/corporate/request-publication-form.html?title=PMRA%20-%20Report%20on%20Pesticide%20Incidents%20for%202008-2009.

2 Turner, V., Chaffey, C. and P. Ferrao. "A survey for small animal veterinarians regarding flea and tick control pesticide products," Can. Vet. J. , vol. 52, no. 10, pp. 1080-1082, 2011.

3 Santé Canada rappelle aux Canadiens de suivre le mode d'emploi sur l'étiquette des produits antipuces et antitiques. En ligne à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/13483a-fra.php.

4 Directive d'homologation DIR2010-02, Améliorations apportées à l'étiquette des pesticides antipuces et antitiques destinés à un traitement localisé sur les animaux de compagnie. 2010. Consulté en ligne en 2018 à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/politiques-lignes-directrices/directive-homologation/2010/ameliorations-apportees-etiquette-pesticides-antipuces-antitiques-destines-traitement-localise-animaux-compagnie-dir2010-02.html.

Depuis le changement à l'étiquetage en 2011, le nombre de cas de mauvaise utilisation impliquant des chats traités avec des produits de perméthrine à traitement localisé a chuté. Néanmoins, comme le nombre total d'incidents signalés au sujet des produits à traitement localisé a continué à augmenter au fil du temps, l'ARLA a décidé d'effectuer une analyse plus approfondie et plus actuelle des données sur les incidents. Comme il est indiqué dans les projets de décision de réévaluation sur la perméthrine (PRVD2017-18) et l'imidaclopride (PRVD2016-20), le présent examen permet une analyse plus étendue des données sur les incidents relatifs aux produits à traitement localisé qui mettent en cause des animaux de compagnie.

L'ensemble des données déclarées à l'ARLA entre 2007 et la fin de 2015 concernant des incidents liés aux produits à traitement localisé a été utilisé dans la nouvelle évaluation. L'ARLA a analysé 5 928 déclarations d'incident chez des chiens et des chats qui sont entrés en contact avec des produits à traitement localisé. La majorité de ces incidents (73 %) sont survenus au Canada (4 359). Les incidents restants (27 %) incluaient des incidents impliquant la mort d'un animal signalés aux États-Unis. L'ARLA exige que tous les incidents survenus aux États-Unis impliquant la mort d'un animal et des produits semblables lui soient déclarés en vertu du *Règlement sur les déclarations d'incident relatif aux produits antiparasitaires*[5]. Ce sous-groupe de données sur les incidents qui se produisent aux États-Unis est utilisé par l'ARLA dans le cadre de l'examen des pesticides après leur mise en marché, de même que pour tout nouveau principe actif dont l'homologation est proposée au Canada, le cas échéant. Ce n'est pas une exigence, mais quelques signalements d'incidents survenus aux États-Unis et ayant eu des effets mineurs ou modérés ont été fournis à l'ARLA.

Après l'analyse, l'ARLA a reçu des renseignements supplémentaires aux titulaires d'homologation des produits de perméthrine à traitement localisé et a consulté l'Association canadienne des médecins vétérinaires[6] pour connaître son point de vue sur la question et discuter l'impact de diverses mesures d'atténuation. L'ARLA a tenu compte de ces nouveaux renseignements pour préparer le présent projet réglementaire. Conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, les modifications proposées feront l'objet d'une consultation publique.

L'ARLA invite le grand public à formuler des commentaires par écrit durant les 45 jours suivant la date de publication du présent document. Veuillez transmettre tout commentaire aux Publications de l'ARLA dont les coordonnées sont précisées en page couverture.

---

5 Règlement sur les déclarations d'incident relatif aux produits antiparasitaires. En ligne à : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2006-260/index.html.

6 Santé Canada consulte l'ACMV concernant l'examen en cours sur les produits antipuces et antitiques destinés à un traitement localisé. 2018. Association canadienne des médecins vétérinaires. En ligne à : https://www.veterinairesaucanada.net/news-events/news/sante-canada-consulte-concernant-l-examen-les-produits-antipuces-antitiques-destines-un-traitement-localise.

1.1 Description et valeur du produit

Les produits à traitement localisé sont appliqués sur les chats pour lutter contre les puces, et sur les chiens contre les puces, les poux, les tiques et les moustiques. Les puces sont source d'inconfort pour l'animal hôte : leurs piqûres provoquent des irritations, des démangeaisons et du grattage qui peuvent entraîner une infection et des maladies comme le prurit et la dermatite. De plus, les chiens et les chats peuvent développer une réaction d'hypersensibilité allergique aux puces, et les puces peuvent causer des infections ou transmettre des maladies comme le ténia, la fièvre pourprée due à *Rickettsia felis*, la maladie des griffes de chat et la bartonellose. Les puces sont également source d'inconfort, d'irritation et d'inconvénient pour les humains. Les poux sont aussi source d'inconfort et d'irritation pour l'animal hôte : ils peuvent entraîner la perte des poils, des démangeaisons intenses et du grattage incessant, ainsi que de l'anémie lorsque les poux sont en très grand nombre. Comme pour les puces, les démangeaisons et le grattage peuvent provoquer des maladies secondaires. Les tiques peuvent transmettre la maladie de Lyme autant aux chiens qu'aux humains, et les moustiques sont de vraies pestes qui peuvent transmettre des maladies aux canidés, notamment la filaire des chiens.

Les principes actifs de pesticide homologués pour une utilisation dans les produits à traitement localisé destinés aux chats et aux chiens comprennent le (S)-méthoprène, le pyriproxyfène, la d-phénothrine, la perméthrine et l'imidaclopride. De nombreux produits sont emballés dans des tubes prêts à l'emploi de divers volumes de façon à administrer la dose correspondant à la taille du chien ou du chat (selon les poids inscrits sur l'étiquette). Les étiquettes indiquent également l'âge minimum des animaux pouvant recevoir un traitement. Les produits antiparasitaires qui peuvent remplacer les produits à traitement localisé comprennent notamment les pulvérisateurs, poudres, shampooings et colliers imprégnés.

Les produits à traitement localisé ont de la valeur non seulement parce qu'ils sont faciles d'emploi, mais aussi parce que leur efficacité et leur action préventive agissent longtemps (habituellement de trois à quatre semaines) à la suite d'une seule application.

2.0 Analyse des déclarations d'incident relatif à un animal

Certains pays dotés d'un système de pharmacovigilance vétérinaire considèrent que le taux d'un incident ou plus par 10 000 unités vendues de produit est un élément déclencheur pour mener une enquête[7,8]. L'ARLA a également tenu compte de cet élément déclencheur dans l'analyse des incidents relatifs aux produits à traitement localisé. En combinant toutes les données sur les produits à traitement localisé, le taux global atteignait 1,42 incident par 10 000 unités vendues, et le taux calculé pour chaque produit variait de moins d'un incident jusqu'à 10 incidents par 10 000 unités vendues (un tube prêt à l'emploi comptait pour une seule unité). La combinaison

---

7 Guideline on a strategy for triggering pharmacovigilance investigations preceding regulatory actions by EU competent authorities. s.l. : European Medical Agency - Veterinary Medicines and Inspections, 2005," European Medicines Agency 's Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), April 13, 2005.

8 "What Happens Next - Assessing an adverse experience." Australian Government, Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. September 26, 2017. En ligne à : http://apvma.gov.au/node/314 (en anglais seulement).

de la gravité des incidents déclarés et de leur volume peut aussi servir d'élément déclencheur pour mener une enquête, peu importe le taux d'incident. En ce qui concerne les incidents déclarés au Canada, on a constaté que 58 % des animaux touchés ont manifesté des effets mineurs qui ont disparu rapidement, 35 % ont montré des effets qui ont exigé des soins médicaux, 5 % ont éprouvé des effets potentiellement mortels et 2 % sont morts. L'ARLA a jugé que le nombre d'incidents signalés mettant en cause un animal de compagnie auquel on avait administré des soins médicaux était préoccupant.

Compte tenu des préoccupations décrites précédemment, l'ARLA a analysé plus avant les déclarations d'incident afin d'expliquer les raisons qui pourraient expliquer le volume élevé des incidents signalés. Sachant que les déclarations d'incidents relatifs à des pesticides représentent des associations possibles entre les effets déclarés et l'exposition à un produit antiparasitaire, une démarche fondée sur le poids de la preuve a été retenue pour établir le lien entre l'exposition potentielle à un pesticide et les effets signalés (c'est-à-dire le degré de causalité), ce qui a permis d'approfondir encore plus cette évaluation.

L'évaluation de la causalité tient compte de plusieurs facteurs. Les symptômes déclarés ont d'abord été comparés aux effets observés dans les études toxicologiques réalisées avec les principes actifs et les produits à traitement localisé connexes, puis aux effets constatés chez les chats et les chiens dans les études accessibles sur la sécurité des animaux de compagnie, et finalement aux données toxicologiques disponibles sur les formulants contenus dans les produits à traitement localisé. La répétition des effets parmi les déclarations d'incident est un autre facteur de l'évaluation de la causalité.

Dans 11 % des incidents liés à des produits à traitement localisé déclarés à l'ARLA (680 incidents), le produit n'avait pas été utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une mauvaise utilisation : l'application sur des chats d'un produit homologuer uniquement pour chiens contenant de la perméthrine. Ce type de mauvaise utilisation a été signalé à de nombreuses reprises dans les déclarations d'incident avant la publication de la Directive d'homologation DIR2010-02. Depuis la mise en œuvre de cette directive, on a noté une baisse du nombre total d'incidents concernant des chats traités avec un produit contenant de la perméthrine. Cette baisse s'est produite en dépit d'une hausse marquée du nombre total de déclarations reçues au sujet des produits qui contiennent de la perméthrine, ce qui donne à penser que les activités de sensibilisation et les modifications apportées aux étiquettes après la mise en œuvre de la Directive d'homologation DIR2010-02 ont amélioré les connaissances des consommateurs quant à l'importance de faire bon usage des produits. Aux fins de l'analyse en cours, les incidents qui découlent d'un produit mal utilisé sont évalués séparément afin de déterminer la mesure réglementaire qui s'applique dans les cas où le produit a été utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Sont également exclus de l'analyse approfondie les quelques incidents (2 %) attribuables à l'exposition indirecte d'un produit appliqué sur un autre animal.

2.1 Résultats globaux de l'analyse des déclarations d'incident relatif à un animal

Évaluation de la causalité

Dans 87 % des incidents, les animaux ont été directement exposés à un produit à traitement localisé qui avait été utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette. Ces 5 164 incidents ont fait l'objet d'une évaluation plus poussée pour établir leurs liens de causalité. De ce nombre, un lien de causalité a été établi avec l'utilisation du produit, mais avec aucun autre facteur dans 76 % des incidents, soit 54 % des incidents associés à un degré de causalité « probable ou très probable » et 22 % à un degré de causalité « possible ». Les incidents ont révélé que 66 % des animaux étaient des chiens, et le 33 % restant des chats. Pour la majorité des cas associés à des effets mineurs, modérés et graves, on a établi un lien de causalité avec l'application du produit. Tous ces incidents sont survenus au Canada. La plupart des cas de mortalité n'auraient aucun lien avec l'utilisation du produit. Souvent, la déclaration d'incident ne contenait pas assez de renseignements pour évaluer le degré de causalité dans les cas où l'animal était mort ou que l'utilisation du produit n'aurait pas entraîné la mort d'après l'information sur l'exposition fournie dans la déclaration ou tirée des publications scientifiques portant sur le pesticide en question. La majorité des cas de mortalité ont été associés à un degré de causalité « possible » seulement, car plusieurs facteurs auraient pu causer la mort dans ces incidents et les déclarations ne fourmillaient pas de détails. Presque tous les cas de mortalité déclarés sont survenus aux États-Unis, et un lien de causalité a été établi pour les 24 morts survenues au Canada, ce qui compte pour 0,4 % de tous les incidents analysés.

Effets signalés

Les déclarations d'incident ont révélé que les chats et les chiens manifestent habituellement des effets semblables à la suite de l'application d'un produit à traitement localisé. Dans les incidents ayant un lien de cause à effet survenus au Canada et aux États-Unis, 54 % des animaux présentaient des signes d'inconfort ou de malaise. Les symptômes consignés dans les déclarations comprennent des effets comportementaux, gastro-intestinaux et systémiques comme la léthargie, l'hyperactivité, les comportements anormaux, les gémissements, l'anorexie, les vomissements et la salivation excessive. Les effets cutanés étaient courants : ils ont été observés dans 57 % des cas ayant un lien de cause à effet. Des soins médicaux ont été administrés à environ 40 % des animaux qui avaient manifesté des effets cutanés correspondant à un prurit, des dermatites, de l'eczéma et des lésions. Dans les cas plus graves, on a fréquemment observé des effets neurologiques (dans 22 % des incidents ayant un lien de cause à effet); environ 40 % des animaux ayant eu des effets dont la gravité est modérée ou plus élevée ont manifesté des tremblements musculaires, une paresthésie, une ataxie ou des convulsions. Les cas de mortalité survenus à la suite de l'emploi d'un produit à traitement localisé représentaient 8 % des incidents ayant un lien de cause à effet (7 % de ces incidents sont survenus aux États-Unis et seulement 0,4 % au Canada). La mort est souvent précédée d'effets graves comme des symptômes neurologiques.

Variables de l'analyse

Pour déterminer les mesures d'atténuation possibles, un certain nombre de variables définies à partir des données sur la déclaration d'incident ont été analysées en vue d'identifier les incidents où le produit a été utilisé conformément au mode d'emploi inscrit sur l'étiquette. Ces variables comprennent le ou les principes actifs contenus dans le produit, l'âge de l'animal et son poids, la dose administrée et le point de vente du produit. Cette analyse se basait principalement sur les incidents déclarés au Canada, mais les déclarations d'incidents survenus aux États-Unis ont servi d'éléments de preuve. L'analyse tenait uniquement compte des incidents ayant un lien de cause à effet dans lesquels l'animal a été directement exposé au produit qui, selon la déclaration, a été appliqué comme l'indique le mode d'emploi de l'étiquette.

I. Analyse des déclarations d'incident relatif à un animal : résultats par principe actif

a. Perméthrine

Soixante-six pour cent des incidents chez les chiens mettaient en cause un produit contenant de la perméthrine, et ce, même si la vente de ces produits ne représente que 30 % de la totalité des ventes de produits à traitement localisé. La formulation des produits de perméthrine à traitement localisé est également composée d'autres principes actifs, dont le (S)-méthoprène, l'imidaclopride ou le pyriproxyfène. Toutefois, selon le profil de toxicité de ces principes actifs et étant donné que la concentration de perméthrine dans les produits à traitement localisé est supérieure (en général de 45 %) à celle des autres principes actifs (en général moins de 10 %), il a été établi que les effets découlant de ces incidents correspondaient, en majeure partie, à ceux causés par la perméthrine. Plus de la moitié des chiens traités présentaient des effets cutanés jugés de moindre importance (le prurit venant en première position) et, dans certains cas, les chiens ont reçu des soins médicaux. Dans un incident sur trois, les chiens se comportaient de façon inhabituelle et montraient surtout des signes d'hyperactivité. Les chiens pesant 11 kg ou moins couraient deux fois plus de risques que les chiens de grande taille (> 11 kg) d'avoir des effets nocifs lorsque les incidents ont été normalisés en fonction du nombre d'unités vendues de produits à traitement localisé. En revanche, le poids corporel du chien influe sur la gravité de l'incident. Les données suggèrent que la dose administrée et la toxicité de la perméthrine, de même que le poids corporel de l'animal, seraient les principaux facteurs ayant contribué au nombre d'incidents impliquant la perméthrine.

b. (S)-méthoprène

Les produits de (S)-méthoprène à traitement localisé sont homologués pour une utilisation sur les chats et les chiens. Pour les chiens, la formulation de bon nombre de produits est également composée de perméthrine. Comme il a été conclu que la perméthrine était le facteur déterminant dans les incidents chez les chiens, l'évaluation du (S)-méthoprène cible les incidents chez les chats.

Les produits contenant du (S)-méthoprène destinés aux chats représentent 18 % des incidents relatifs aux produits à traitement localisé et 16 % des produits à traitement localisé vendus.

Les produits de (S)-méthoprène comptaient pour 75 % des incidents analysés chez les chats, et les effets signalés dans les incidents touchaient principalement les chats de petite taille et les chatons (de moins d'un an). L'absence d'une échelle de poids sur l'étiquette des produits qui contiennent du (S)-méthoprène signifie que les petits chats reçoivent une dose plus élevée de produit, en mg/kg de poids corporel (mg/kg p.c.), que les chats plus grands. Environ 70 % des incidents relatifs au (S)-méthoprène chez les chats étaient associés à des effets mineurs, peu importe l'âge ou le poids de l'animal. Les effets nocifs les plus fréquemment signalés chez les chats incluaient des changements visibles, notamment une salivation et une perte de poils excessive et des comportements inhabituels. Certains incidents faisaient état d'effets cutanés plus graves nécessitant des soins médicaux, comme des dermatites ou des lésions, d'effets neuromusculaires alarmants, dont l'ataxie et les convulsions, et dans de rares cas, d'effets provoquant la mort du chat après le traitement. D'après son profil de toxicité, il est peu probable que le (S)-méthoprène ait provoqué à lui seul les effets nocifs signalés chez les chats. Néanmoins, la présence de formulants (aussi élevé que 97 %) dans les produits de (S)-méthoprène pourrait peut-être expliquer les effets signalés.

c. Pyriproxyfène

Le pyriproxyfène, dont l'utilisation est homologuée sur les chats et les chiens, entre dans la formulation des produits à traitement localisé soit en tant qu'unique produit, soit mélangé à de la perméthrine ou à de l'imidaclopride. La majorité des incidents impliquant le pyriproxyfène était attribuable aux effets de la perméthrine lorsque ces deux principes actifs étaient combinés dans les produits. Il convient de noter que très peu de déclarations d'incident concernaient des produits composés soit de pyriproxyfène uniquement (27 chats touchés), soit de pyriproxyfène et d'imidaclopride (47 chiens touchés). Ces produits comptaient pour 1 % de tous les incidents liés à des produits à traitement localisé et pour 5 % de l'ensemble des ventes de produits à traitement localisé. Pour conclure, il y avait un manque de cohérence entre les effets signalés et le profil de toxicité du pyriproxyfène.

d. Imidaclopride

Les produits à traitement localisé contenant de l'imidaclopride sont homologués pour une utilisation sur les chats et les chiens. L'imidaclopride entre dans la composition de certains produits avec d'autres principes actifs (pyriproxyfène pour les chats; perméthrine ou pyriproxyfène ou les deux pour les chiens). Les produits contenant de l'imidaclopride, sauf ceux qui se composent aussi de perméthrine, comptaient pour 16 % de la totalité des incidents relatifs à des produits à traitement localisé et pour 37 % de l'ensemble des ventes de produits à traitement localisé au Canada. La gravité de la plupart des incidents déclarés était associée à des effets mineurs ou modérés. La majorité des chiens et des chats touchés ont manifesté des effets cutanés. Même dans les cas dont les effets étaient modérés, soit environ la moitié des incidents relatifs aux produits contenant de l'imidaclopride, les problèmes de peau étaient les effets les plus fréquemment signalés. Les déclarations ont également révélé des effets systémiques, digestifs, comportementaux et neurologiques, mais ils étaient moins fréquents.

Les effets cutanés, systémiques, digestifs et neurologiques ressemblaient à ceux qui sont décrits dans les études toxicologiques sur l'imidaclopride; cependant, les effets neurologiques déclarés dans les incidents semblaient surtout être étroitement liés à un formulant présent dans les produits d'imidaclopride à traitement localisé. En général, les chats et les chiens montraient des effets transitoires cutanés, comportementaux et systémiques.

e. d-phénothrine

Les produits à traitement localisé contenant de la d-phénothrine sont homologués depuis 2013. Seulement les produits canadiens contenant de la d-phénothrine ont été analysés. Les incidents déclarés reliés à ces produits sont peu nombreux, soit approximativement dix incidents en moyenne par année depuis leur homologation; par conséquent, les données ne donnent lieu qu'à des conclusions limitées. D'autres produits mélangés au principe actif (S)-méthoprène ont été homologués en 2018, mais n'ont pas fait partie de cette analyse. Environ une moitié des incidents canadiens ont été fournis à l'ARLA avant l'homologation de ces produits au Canada et mettait en cause la mauvaise utilisation d'un produit pour les chiens, qui a été acheté aux États-Unis, sur les chats. Après l'homologation de ces produits, le nombre de déclarations qui a pour cause une mauvaise utilisation a diminué et la plupart des incidents ont identifié des effets mineurs ou modérés. Des effets cutanés, neurologiques et gastro-intestinaux étaient les réactions les plus couramment observées chez les chiens. Les effets observés ressemblaient à ceux qui sont décrits dans les études toxicologiques sur la d-phénothrine. En général, après l'homologation des produits, le nombre de déclarations de la mauvaise utilisation a diminué au Canada et les déclarations d'incidents impliquant des chiens ont indiqué principalement des effets sur la santé transitoires.

2. Âge et poids de l'animal

L'âge et le poids des chiens et des chats dans les déclarations d'incident ont été comparés aux données démographiques sur les populations de chats et de chiens au Canada[9]. L'âge moyen des chats dans les signalements d'incident relatif à des produits à traitement localisé était de 4,7 ans, tandis que l'âge moyen des chats dans la population canadienne est de 5,7 ans. Il y avait une plus grande proportion de jeunes chats dans les données sur les incidents relatifs aux produits à traitement localisé par rapport à la proportion de jeunes chats dans les données démographiques sur la population générale; 16 % des incidents chez les chats concernaient des animaux de moins d'un an comparativement à 8 % dans la population générale. Lorsque les données sont analysées par principe actif, on observe la même tendance pour le (S)-méthoprène, tandis que la répartition par tranches d'âge pour les chats traités avec d'autres principes actifs concordait avec les données démographiques sur la population générale de chats. Trente-sept pour cent des chats touchés dans les données sur les incidents relatifs à des produits à traitement localisé pesaient 4 kg ou moins; dans le cas des incidents attribuables au (S)-méthoprène, 70 % des chats pesaient 4 kg ou moins. Il convient de noter que les étiquettes des produits de (S)-méthoprène à traitement localisé ne comportent pas d'échelle de poids. Les chats de petite taille, même s'ils sont jeunes, semblaient plus sensibles aux produits qui sont composés de (S)-méthoprène, et il n'y avait aucune différence significative dans la gravité des effets déclarés.

---

9 Perrin, T. "The Business of Urban Animal Survey: The fact and statistics on companion animals in Canada.," Can Vet J. 2009 Jan; 50(1): 48-52.

Dans les signalements d'incident relatif à des produits à traitement localisé, l'âge moyen (4,8 ans) des chiens était également légèrement plus bas que l'âge moyen (5,8 ans) des chiens dans la population canadienne. Les chiens de trois ans ou moins étaient seulement un peu mieux représentés dans les données sur les incidents (41 %) par rapport à la même tranche d'âge dans la population canadienne de chiens (36 %). Même si l'on soupçonne que les chiots sont plus fréquemment impliqués dans les déclarations d'incident, dans l'ensemble, l'âge ne semblait pas être un facteur déterminant dans les incidents chez les chiens. Cinquante-neuf pour cent des chiens dans les incidents relatifs à des produits à traitement localisé pesaient moins de 11 kg, et les produits pour chiens à traitement localisé dont l'étiquette comporte une échelle de poids comparable représentaient 40 % des ventes. On a obtenu un taux d'incident pour les chiens pesant moins de 11 kg qui représentait le double du taux d'incident pour les chiens dont le poids est supérieur à 11 kg. Ce taux élevé d'incidents chez les chiens de petite taille a été constaté pour tous les principes actifs des produits à traitement localisé, mais surtout pour les produits contenant de la perméthrine, qui affichent le plus grand nombre de déclarations d'incident impliquant des chiens.

L'analyse de l'âge et du poids des animaux indiquent que ces variables ne représentaient pas les principaux facteurs déterminants dans les déclarations d'incident, même si certaines tendances ont été dégagées pour chaque variable ainsi que pour chaque principe actif ou produit.

3. Dose administrée

Comme les produits à traitement localisé sont préemballés et parfois étiquetés avec une échelle de poids, la dose administrée à l'animal selon son poids corporel peut varier. Dans certains cas l'analyse était limitée en ce qui concerne la gravité de l'incident, le nombre d'animaux touchés et le taux d'incident, car les doses administrées variaient beaucoup et l'échantillon était de petite taille. Malgré ces limites, des constatations générales ont été soulignées.

En général, la dose moyenne et la gamme de doses pour les produits à traitement localisé destinés aux chats étaient plus élevées que celles pour les produits destinés aux chiens. Le fait que plusieurs produits à traitement localisé pour chats n'indiquent aucune restriction d'échelle de poids sur leur étiquette pourrait expliquer ces constatations.

D'après l'analyse, les doses de perméthrine et de d-phénothrine administrées aux chiens (en mg/kg p.c.) sont relativement élevées par rapport à celles des autres principes actifs dans les produits à traitement localisés, parce qu'elles contiennent de plus grande concentration de perméthrine (aussi élevé que 45 %) et de d-phénothrine (aussi élevé que 86 %) comparativement aux autres principes actifs dans les produits à traitement localisés (0,4 à 9 %). Les doses de plusieurs formulants dans les produits à traitement localisé sont également élevées, particulièrement dans les produits destinés aux chats en raison de leur haut pourcentage dans les produits. Toutefois, en général, il n'y avait aucune corrélation robuste entre la dose administrée (en mg/kg p.c.) et la gravité ou le taux d'incident lorsque les données ont été normalisées en fonction des ventes de produits.

4. Point de vente

Au Canada, les fabricants vendent leurs produits à traitement localisé par le biais des cliniques vétérinaires ou des commerces de détail.

Les incidents ont été signalés un peu plus souvent dans le cas des produits vendus exclusivement en clinique vétérinaire, mais les signalements étaient directement proportionnels aux ventes de produits, ce qui indique que le point de vente (clinique vétérinaire ou commerce de détail) n'influe pas sur le taux d'incidents déclarés.

Avant la mise en œuvre des mesures d'atténuation décrites dans la Directive d'homologation DIR2010-02, le point de vente influait sur le nombre de cas de mauvaises utilisations, qui étaient beaucoup plus nombreuses lorsque les produits avaient été achetés dans un commerce au détail. Une fois les mesures d'atténuation de cette directive d'homologation en place, aucune différence significative n'a été relevée entre les points de vente.

3.0 Stratégies des essais pour la sécurité des animaux

Lorsque l'ARLA procède à l'évaluation après la mise en marché des produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie, elle exige des données pour évaluer la sécurité des animaux traités. Des exigences semblables sont imposées pour l'emploi de médicaments vétérinaires, réglementés par la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, sur des animaux de compagnie. Un produit appliqué sur la peau d'un animal pour lutter contre les ectoparasites (les parasites qui vivent à l'extérieur du corps d'animal) appartient à la classe des pesticides, et il est donc réglementé par l'ARLA. Un produit appartient à la classe des médicaments s'il est destiné à lutter contre les endoparasites (les parasites qui vivent à l'intérieur du corps d'animal), quelle que soit la méthode d'application, et s'il sert à lutter contre les ectoparasites quand il est administré autrement que par application topique; ces produits sont réglementés par la DMV[10].

Pour les produits antiparasitaires, l'étude sur la sécurité des animaux de compagnie (en anglais : Companion Animal Safety ou CAS)[11] est la principale étude permettant d'évaluer la sécurité des animaux soumis aux essais. Une étude semblable, l'étude de la marge de sécurité (MS), est requise pour les médicaments vétérinaires[12,13]. Ces deux études sont conçues de façon

---

10 Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 1994. Directive d'homologation DIR94-07, *Produits visés par la* Loi sur les produits antiparasitaires *et par la* Loi sur les aliments et drogues. En ligne à : http://publications.gc.ca/collections/Collection/H113-3-28F.pdf.

11 "Health Effects Test Guidelines: OPPTS 870.7200 Companion Animal Safety [EPA 712–C–98–349]." Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, United States Enviromental Protection Agency. August 1998. (en anglais seulement).

12 Santé Canada, Direction des médicaments vétérinaires. 2007. Ligne Directice à l'Intention de l'Industrie sur la Préparation des Présentations de Drogues Nouvelles. En ligne à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-veterinaires/legislation-lignes-directrices/lignes-directrices/ligne-directrice-intention-industrie-preparation-presentations-drogues-nouvelles-veterinaires-sante-canada-2007.html.

similaire : les groupes d'animaux qui représentent la population cible sont traités avec le pesticide ou le médicament à la dose visée qui figure sur l'étiquette ainsi qu'à des doses exagérées, habituellement de trois à cinq fois la dose visée figurant sur l'étiquette. On vérifie ensuite si les animaux présentent ou non des effets nocifs. Ces études sont réalisées dans un laboratoire sur des animaux en santé qui représentent une population assez homogène. Les groupes à l'essai se composent normalement de quatre à six animaux par sexe et par dose.

Au vu des résultats de l'analyse en cours sur les déclarations d'incident, il a été conclu que les études CAS disponibles sur les produits antiparasitaires à traitement localisé ne présentaient qu'un intérêt limité comme outil prévisionnel, surtout pour la détection de circonstances moins courantes qui peuvent devenir évidentes seulement en observant l'utilisation étendue de ces produits chez plusieurs animaux.

Pour les médicaments vétérinaires, on exige en plus de l'étude MS une étude de sécurité clinique. Cette étude permet d'obtenir une évaluation des effets nocifs qui peuvent se manifester à la dose visée figurant sur l'étiquette dans les conditions actuelles d'utilisation. Elle est souvent conçue de façon à inclure une évaluation de l'efficacité d'un médicament dont l'usage est proposé. Contrairement à l'étude CAS, l'étude de sécurité clinique a recourt à des groupes qui comprennent davantage d'animaux, ce qui augmente la probabilité de détecter des réactions défavorables, ainsi qu'à des groupes d'essai qui représentent de façon plus diversifiée la population cible. L'ARLA n'exige pas d'étude de sécurité clinique pour l'instant pour évaluer la sécurité des produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie.

Les résultats de cette analyse soulignent l'importance d'améliorer la stratégie actuelle des essais pour la sécurité des animaux relativement aux produits antiparasitaires qui sont utilisés sur les animaux de compagnie.

4.0 Autres renseignements disponibles

L'ARLA a également consulté l'opinion du Comité sur les enjeux nationaux de l'ACMV. Les membres de l'ACMV ont formulé des observations sur les risques jugés acceptables de même que sur les mesures d'atténuation qui permettraient de diminuer le nombre de déclarations d'incident relatif aux produits à traitement localisé et d'apporter des améliorations aux stratégies d'essai. Certains membres ont indiqué que le traitement des symptômes mineurs est une pratique courante pour soulager l'animal de compagnie ou son propriétaire, et que pour cette raison, plusieurs des incidents classés comme ayant des effets modérés par l'ARLA étaient en fait des incidents causant des effets mineurs. Les membres ont convenu que l'étiquetage pourrait mieux informer les consommateurs au sujet des symptômes mineurs qui sont prévisibles et indiquer de consulter un vétérinaire ou le titulaire d'homologation en présence de symptômes visibles. Les membres étaient d'avis que les stratégies d'essai pour les produits à traitement localisé devraient concorder avec celles de la DMV de Santé Canada.

---

13 "Target Animal Safety for Pharmaceuticals VICH GL43." Veterinary International Co-operation on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal products – EU). July, 2008.En ligne à : http://www.vichsec.org/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/pharma-target-animal-safety.html (en anglais seulement).

Des discussions ont également eu lieu avec les titulaires d'homologation de la perméthrine et un représentant de Safety Call International, une entreprise qui gère l'information sur les évènements indésirables pour les produits de santé animale. Certains titulaires ont présenté des renseignements d'autres pays sur leurs propres essais cliniques de sécurité, qui montrent que les produits à traitement localisé tendent à produire des effets mineurs. Les titulaires étaient d'avis que, si la plupart des effets nocifs couramment observés étaient inscrits sur l'étiquette des produits, cela constituerait un pas en avant vers une meilleure information des consommateurs et vers une meilleure compréhension des médicaments vétérinaires utilisés contre les puces et les tiques.

L'ARLA a également tenu compte de la démarche adoptée à l'étranger pour réglementer les produits à traitement localisé. Pour plusieurs organismes de réglementation, les effets nocifs observés dans les études de sécurité pour les animaux et les données de pharmacovigilance après la mise en marché sont signalés dans les précautions, les mises en garde et les contre-indications énoncées sur l'étiquette des produits. L'étiquetage des effets nocifs permet au vétérinaire ou au propriétaire de l'animal de compagnie de prendre la décision qui s'impose pour utiliser le produit au bénéfice de l'animal. L'EPA des États-Unis exige depuis 2009, soit l'année où elle a évalué les incidents relatifs aux produits à traitement localisé, que tous les effets secondaires figurent sur l'étiquette des produits. Comme il est indiqué ci-dessus, la DMV de Santé Canada exige des études cliniques de sécurité dans des conditions d'utilisation actuelles. Les effets nocifs inscrits sur les étiquettes des produits sont tirés de ces études. Plusieurs des produits à traitement localisé homologués par l'ARLA sont homologués comme médicaments vétérinaires auprès de l'Agence européenne des médicaments de l'Union européenne. Par conséquent, la DMV de Santé Canada emploie un procédé semblable pour les exigences en matière de données et l'étiquetage des effets nocifs.

5.0 Conclusion

L'ARLA a analysé 5 928 déclarations d'incidents impliquant des animaux et des produits à traitement localisé. En général, les incidents survenus au Canada étaient associés à une utilisation appropriée du produit selon son mode d'emploi et non pas à d'autres facteurs externes. Les incidents ayant eu des effets mineurs ou modérés comptaient pour la majorité des incidents de la base de données. Les résultats de l'analyse indiquaient que plusieurs des variables prises en compte (comme l'âge et le poids corporel de l'animal, la dose administrée et le point de vente) n'étaient pas des facteurs déterminants pour expliquer le nombre ou la gravité des incidents signalés. Dans certains cas, cependant, on a noté au sein des variables des tendances propres à chaque principe actif ou produit à l'étude. Sans égard aux tendances relevées par l'analyse, la gamme des effets observés était généralement la même pour tous les incidents relatifs à des produits à traitement localisé et se manifestait surtout par des effets cutanés, gastro-intestinaux et comportementaux mineurs.

Malgré le nombre élevé de déclarations d'incident que l'ARLA a reçu concernant les produits à traitement localisé, elle reconnaît la valeur de ces produits sur le marché afin de protéger les chats et les chiens contre les infections et les maladies.

Une importance particulière a été accordée à la gravité des effets (qui étaient principalement mineurs et modérés) observés dans les déclarations d'incident par rapport à la gravité de l'état de santé des animaux ayant pu avoir été en contact avec des organismes nuisibles (notamment les puces et les tiques).

5.1 Exigences d'étiquetage proposées

Afin de mieux informer les consommateurs sur les effets qui peuvent se manifester à la suite de l'utilisation d'un produit, l'ARLA exige des titulaires et des demandeurs d'homologation de produits à traitement localisé d'inscrire les effets secondaires de ces produits sur leurs étiquettes. Cette mesure s'harmonise avec les pratiques en place pour les médicaments et les produits pour la santé des animaux dans les autres secteurs de Santé Canada et dans les autres pays comme les États-Unis et l'Europe.

Pour les produits à traitement localisé qui sont déjà homologués ainsi que pour les produits en cours d'évaluation par l'ARLA, les titulaires doivent insérer un encadré portant le titre « Effets secondaires » sous la rubrique MISES EN GARDE de l'étiquette du produit. Ils doivent se référer aux énoncés indiqués ci-dessous ou en proposer dans leurs propres mots pour décrire les effets secondaires en se fondant sur les déclarations d'incident, les études de sécurité pour les animaux de compagnie ou les essais cliniques, le cas échéant.

Pour les produits utilisés sur les chiens

Surveiller votre chien après le traitement. Les effets secondaires peuvent inclure : une irritation cutanée qui se manifeste par des rougeurs ou des démangeaisons, des changements comportementaux comme de l'agitation ou de la léthargie ou des effets gastro-intestinaux tels que des vomissements ou une perte d'appétit. Si vous observez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, consultez votre vétérinaire ou [titulaire d'homologation au 1-800-numéro].

Pour les produits utilisés sur les chats

Surveillez votre chat après le traitement. Les effets secondaires peuvent inclure : une irritation cutanée qui se manifeste par des démangeaisons ou une perte de poils là où le produit a été appliqué, ou encore des changements comportementaux comme de l'agitation ou de la léthargie. Des effets gastro-intestinaux tels qu'une salivation excessive, des vomissements ou une perte d'appétit sont également possibles. Si vous observez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, consultez votre vétérinaire ou [titulaire d'homologation au 1-800-numéro].

L'évaluation a également permis de conclure que le mode d'emploi qui figure sur les étiquettes des produits manque de cohérence; par conséquent les améliorations suivantes sont requises sur l'étiquette de tous les produits à traitement localisé :

- Supprimer les énoncés d'étiquette qui autorisent un second traitement avant que le produit ait fini d'agir. Par exemple, les produits dont l'étiquette indique qu'ils sont efficaces pendant quatre semaines peuvent aussi comporter des énoncés indiquant de « Faire un autre traitement une semaine plus tard, au besoin ».

- Ajouter sur les étiquettes des contre-indications concernant l'utilisation d'autres produits antipuces qui contiennent les mêmes principes actifs que le produit à traitement localisé. Par exemple : « Ce produit contient [nom du ou des principes actifs]. Ne pas traiter l'animal avec d'autres produits antiparasitaires comme des shampooings, des poudres et des colliers qui contiennent [nom du ou des principes actifs] lorsque vous utilisez [nom du produit à traitement localisé]. »

5.2 Exigences proposées en matière de données

Les résultats de cette analyse soulignent l'importance de renforcer les exigences des données requises pour les animaux relativement aux produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie. L'ARLA propose donc de modifier les exigences en matière de données établies pour ces produits conformément à la catégorie d'utilisation 24 de façon à y inclure une étude de sécurité clinique en plus d'une étude sur la sécurité des animaux de compagnie (code de données 4.6.9). Les données de sécurité clinique obtenues dans les conditions d'utilisation actuelles permettront à l'ARLA d'approfondir l'évaluation de l'innocuité de ces produits avant leur mise en marché. À partir des données de l'étude de sécurité clinique, l'ARLA disposera non seulement de meilleurs renseignements pour évaluer l'innocuité de ces produits, mais elle sera aussi mieux outillée pour communiquer toute l'information utile sur les effets nocifs potentiels du produit.

En outre, la modification proposée aux exigences en matière de données permettra à l'ARLA d'adapter sa démarche à celle qu'emploie la DMV de Santé Canada pour la réglementation des produits semblables.

Une fois qu'une décision sera arrêtée au sujet de la présente proposition, l'ARLA exigera les données de sécurité clinique susmentionnées pour toutes les demandes visant l'homologation d'un produit dont l'utilisation est prévue sur des animaux de compagnie. L'ARLA recommande aux demandeurs de consulter les lignes directrices et les orientations de la DMV ainsi que le programme « Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires » (VICH) lorsqu'ils conçoivent des études cliniques de sécurité. Les demandeurs sont également invités à entreprendre une consultation préalable avec l'ARLA avant de réaliser leurs études pour obtenir des recommandations précises sur les protocoles d'étude proposés. Ces études peuvent être conçues pour évaluer à la fois l'efficacité du produit proposé dans les conditions d'utilisation actuelles.

6.0 Prochaines étapes

L'ARLA invite le grand public à formuler des commentaires par écrit au sujet de cette proposition pendant les 45 jours suivant sa publication. L'ARLA tiendra compte de tous les commentaires reçus avant d'arrêter une décision. Les commentaires doivent uniquement aborder les exigences proposées dans le présent document en ce qui concerne la présentation de données et l'étiquetage des produits, et non pas l'analyse des incidents relatifs aux produits à traitement localisé. Veuillez transmettre vos commentaires aux Publications.

Veuillez inclure les renseignements suivants lorsque vous enverrez vos commentaires : votre nom au complet et celui de votre organisation, votre numéro de téléphone et votre adresse postale ou celle de votre courriel.

Pour toute demande d'information, veuillez communiquer avec le Service de renseignement sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courriel à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.